

Dermite Atópica: Os Novos Conhecimentos Sobre a Fisiopatologia da Doença

Ana Sofia Borges¹, Rita Pinheiro¹, Ana Brasileiro²

¹Interna Formação Específica de Dermatovenerologia/Resident of Dermatovenereology, Serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia/Consultant of Dermatovenereology, Serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – A dermite atópica é uma doença inflamatória crónica caracterizada por intenso prurido e lesões eczematosas recorrentes. Observa-se com maior frequência em crianças com história pessoal e/ou familiar de atopia, porém também ocorre na idade adulta. Embora anteriormente pensada como uma doença desencadeada por uma resposta imunitária Th2 inapropriada, estudos recentes têm demonstrado que a disfunção da barreira cutânea desempenha um papel crucial para a fisiopatologia da doença. Neste artigo será feita uma revisão dos mecanismos moleculares mais recentemente implicados na fisiopatologia da dermite atópica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermite Atópica/imunologia; Dermite Atópica/fisiopatologia.

Atopic Dermatitis: New Insights in Physiopathology

ABSTRACT – Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease characterized by intense pruritus and recurrent eczematous lesions. Although it most often appears in children with personal or family history of atopy, it is also prevalent in adults. Originally regarded as an inappropriate Th2 response, findings from new research have placed the epidermis and its barrier functions at the forefront of disease physiopathology. This article presents a review of the new insights of molecular mechanisms involved in the physiopathology of atopic dermatitis.

KEYWORDS – Atopic dermatitis; Barrier dysfunction; Immune dysregulation; Autoreactivity.

INTRODUÇÃO

A dermite atópica (DA) é uma dermatose muito frequente, afetando até 20% das crianças e 3% dos adultos nos países industrializados.¹

Embora inicialmente fosse considerada uma doença essencialmente mediada por citocinas com uma disfunção epidérmica reativa (hipótese “inside-out”), atualmente defende-se que a alteração *major* é a disfunção da barreira cutânea (hipótese “outside-in”) que torna estes doentes mais suscetíveis a fatores externos como alergénios, calor e desidratação.² No entanto, a importância dada atualmente à barreira cutânea não deve subvalorizar o papel do sistema imunitário. De facto, a base fisiopatológica da DA parece resultar da inter-relação entre estes dois mecanismos.³⁻¹⁰

DISFUNÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA

As duas maiores estruturas da barreira epidérmica são, por um lado, o estrato córneo e seus principais componentes estruturais e, por outro, as *tight junctions*, que medeiam a adesão entre os queratinócitos contribuindo para o controlo da difusão paracelular de macromoléculas.¹¹

A função do estrato córneo depende da diferenciação apropriada dos queratinócitos, da integridade de proteínas estruturais, tais como a filagrina, da camada lipídica e da descamação regular dos corneócitos.¹² Alterações a este nível são responsáveis pelas características fisiopatológicas típicas da DA,¹¹ tais como aumento da perda de água transepidérmica,¹³⁻¹⁴ alterações da camada lipídica com redução do conteúdo de ceramidas e ácidos gordos de cadeia

Correspondência: Ana Sofia Borges
Serviço de Dermatovenerologia - Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda S. António dos Capuchos - 1169-050 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 213136300 **Fax:** +351 213562208
E-mail: a.sofia.r.borges@gmail.com

Recebido/Received
06 Março/March 2017
Aceite/Accepted
19 Maio/May 2017

Educação Médica Contínua

longa,¹⁴⁻¹⁶ aumento do pH¹⁴ e redução da diversidade do microbioma com aumento da colonização por *Staphylococcus aureus*.¹⁷

Dentro das proteínas estruturais da epiderme, destaca-se a **filagrina** (FLG) considerada a proteína-chave da barreira cutânea.¹⁸ Para além das suas propriedades agregantes, os derivados resultantes da sua decomposição são determinantes na formação dos corneócitos¹⁹ e do natural *moisturing factor* (NMF), responsável pela retenção de água dentro do estrato córneo em condições de baixa humidade.²⁰ É atualmente aceite que a deficiência da FLG é fator crucial para a disfunção da barreira cutânea.⁷ Adicionalmente, a deficiência de FLG está associada a alterações da camada lipídica,^{14,21} ao aumento do pH que causa ativação das serina-proteases e à modificação do microbioma cutâneo.²² A inibição da expressão da FLG pode ser determinada por mutações genéticas, documentadas em 10-50% dos doentes com DA,²³⁻²⁵ mas também por dano mecânico ou até mesmo pela ação de citocinas pró-inflamatórias.²⁶

Recentemente, duas meta-análises revelaram uma associação entre mutações da FLG e DA de início precoce (< 8 anos) mas não com DA que se inicia no final da infância ou em idade adulta.²⁷ Em doentes com história de DA na infância, as mutações homozigóticas no gene da FLG parecem estar associadas ao aumento da prevalência e persistência de DA palmo-plantar durante a idade adulta.²⁸

Estudos recentes identificam diversos loci associados a alterações da barreira cutânea, em particular aqueles que estão localizados no cromossoma 1q21 que inclui o gene da FLG^{23,29} mas também o gene da loricrina (LOR), involucrina e o inibidor das serina-proteases Kazal tipo 5 (SPINK5).

Relativamente às *tight junctions*, realça-se o seu importante papel na retenção hídrica assim como na penetração de alérgenos e patogénios da epiderme. Estudos genéticos em doentes com DA revelaram a existência de mutações genéticas destas proteínas de adesão, nomeadamente da claudina-1, o que pode favorecer a entrada de alérgenos irritantes e patogénios na epiderme.³⁰⁻³¹ Adicionalmente, tem sido demonstrada a supressão significativa da sua atividade pela ação das IL-4, 13 e 31.³²

A **camada lipídica** é outro componente essencial para a permeabilidade e hidratação da barreira cutânea. Tal como anteriormente referido, a própria deficiência da FLG é responsável pela alteração dos lípidos constituintes do estrato córneo.^{14,21} Contudo, estudos recentes têm revelado que, mesmo em doentes com DA sem mutações da FLG, existem mutações em genes envolvidos na síntese das ceramidas e no alongamento das cadeias longas dos ácidos gordos.³³⁻³⁴

ATIVAÇÃO DESREGULADA DO SISTEMA IMUNIÁRIO

A inflamação cutânea é o segundo marco fisiopatológico da DA. Mesmo a pele de doentes com DA sem lesão existe inflamação subclínica com aumento do número de células Th2, Th22 e em menor grau Th17 responsáveis pela síntese de um conjunto de citocinas pró-inflamatórias.³⁵ Durante a fase aguda da doença há um aumento significativo destas células

com sobreexpressão de citocinas por elas sintetizadas – IL-4, IL-13, IL-22, IL-17. Com a progressão para a cronicidade, intensifica-se a atividade do eixo Th2 e Th22 e surge um componente inflamatório do tipo Th1.^{9,36-37}

Independentemente do genótipo FLG, as IL-4 e IL-13 reduzem a expressão de proteínas estruturais da barreira cutânea, tais como a FLG, LOR e involucrina,^{9,38-40} e suprimem a diferenciação queratinocítica via STAT3.⁴¹ Além disso, também contribuem para a diminuição dos níveis de ceramidas e ácidos gordos de cadeia longa⁴² e facilitam a invasão de microrganismos.⁴³

Tal como as IL-4 e IL-13, também a IL-22, produzida pelas células Th22, é responsável pela disfunção da barreira cutânea e hiperplasia epidérmica.^{9,44-45}

Outra citocina com destaque cada vez mais significativo é a IL-31, atualmente considerada o mediador *major* do prurido. Não só tem sido demonstrado o aumento da expressão de IL-31 na pele de indivíduos com DA comparativamente a controlos saudáveis,⁴⁶ como também se deteta o aumento sérico desta citocina em crianças e adultos com DA.⁴⁷ Reforçando a sua importância, há referência de que os seus níveis séricos sejam proporcionais à gravidade da doença.⁴⁸ Adicionalmente, tem sido implicada também na disfunção da barreira cutânea com um papel semelhante às interleucinas produzidas pelas células Th2 e Th22.⁴⁹

Contrariamente ao que acontece na psoríase, o papel da via Th17/IL-23 na patogénese da DA é controverso,⁵⁰⁻⁵¹ sendo uniformemente aceite que esta via é menos importante na DA. Porém, estudos recentes com o intuito de demonstrar diferenças na fisiopatologia entre DA extrínseca (aumento sérico da IgE; 80% dos casos) e DA intrínseca (níveis séricos normais de IgE e ausência de associação com atopia), têm sugerido um papel Th17/IL-23 nesta última.⁵²⁻⁵³ A IL-17 parece atuar sinergicamente com a IL-22 na indução da família de proteínas S100, tendo também um papel na promoção da diferenciação das células Th2.³⁷

Thimic stromal lymphopoietin (TSLP) é outra molécula com interesse crescente na fisiopatologia da DA. Esta citocina é libertada pelos queratinócitos³⁷ em resposta a uma agressão ou penetração de alérgenos na barreira cutânea e estimula a produção de citocinas pelas células Th2. Deste modo, a TSLP tem sido considerada um fator crítico de ligação entre a disfunção da barreira cutânea e a ativação de resposta imunitária,^{51,54-57} sendo inclusivamente sugerida como novo biomarcador da DA.⁵⁸⁻⁵⁹ Tal como a IL-31, também tem sido implicada na indução do prurido não só através da indução da síntese da própria IL-31 como também pelo seu aparente mecanismo direto sobre as fibras nervosas.¹²

Auto reatividade IgE na DA

O papel de fatores externos nas exacerbações e persistência na DA não é claro. Níveis séricos totais de IgE estão elevados em cerca de 80% dos doentes com DA.⁶⁰ Todavia, em aproximadamente dois terços destes doentes não é possível documentar sensibilização mediada por IgE específica para qualquer alérgeno externo.⁶¹ Além disso, a inflamação

Educação Médica Contínua



Figura 1 - A pele de indivíduos com dermite atópica mesmo sem lesão apresenta alterações estruturais e funcionais relativamente a um indivíduo saudável. A menor expressão de proteínas estruturais da barreira epidérmica como a filagrina (FLG), a diminuição do número e qualidade das ceramidas e ácidos gordos de cadeias longas e a disfunção da claudina-1 tornam estes indivíduos mais suscetíveis a fatores externos assim como altera o microbioma da pele aumentando a colonização pelo *Staphylococcus aureus*. Adicionalmente, existe uma inflamação subclínica subjacente com aumento de células Th2 que quando estimulada leva à sobreexpressão de citocinas inflamatórias como as IL-13 e IL-22 também elas indutoras de disfunção da barreira epidérmica. O prurido crónico assim como um possível papel do componente Th1, da IL-31, da TSLP e de auto reatividade mediada por IgE parecem contribuir para a cronicidade da doença.

crónica persiste em doentes com níveis séricos elevados de IgE mesmo na ausência de exposição a alérgenos externos conhecidos.⁶²

Na tentativa de explicar a cronicidade da DA, diversas hipóteses têm sido colocadas, sendo que diversos estudos recentes apontam para a possibilidade de um mecanismo autoimune ou auto-alérgico em doentes com DA grave e persistente. O curso crónico recidivante, tal como observado nas doenças autoimunes, associado à existência de auto antígenos capazes de desencadear uma reação cutânea de hipersensibilidade imediata suportam a hipótese de “auto reatividade” na DA grave.⁶³ Corroborando esta hipótese, Zeller e colaboradores demonstraram a existência de mais de 140 auto antígenos associados a DA que, ao ligarem-se a anticorpos IgE ou a ativarem células T específicas, poderão promover ou perpetuar inflamação cutânea.⁶⁴ Alguns autores defendem que o prurido contínuo com lesão subsequente da epiderme induz a libertação de componentes membranares e intracelulares dos queratinócitos assim como de TSLP. Células apresentadoras de antígeno residentes na epiderme, algumas das quais previamente ativadas, estimulam células Th2 a produzir IL-4 e IL-13 que vão induzir os linfócitos B a sintetizar IgE contra auto antígenos.^{62,63} Natter e colaboradores demonstraram uma intensa auto reatividade IgE na DA moderada a grave contrariamente à DA ligeira.⁶⁵ Do mesmo modo, outros estudos revelaram a existência de auto reatividade IgE num subgrupo de doentes com DA mas não em indivíduos saudáveis ou com outras doenças inflamatórias.^{62,66} Adicionalmente, um estudo populacional recente encontrou uma associação significativa entre DA e várias doenças autoimunes.⁶⁷

CONCLUSÃO

Embora a DA seja uma dermatose inflamatória crónica prevalente e com elevada morbilidade associada, a sua fisiopatologia ainda não foi totalmente esclarecida. Novos estudos

epidemiológicos e moleculares têm incidido sobre o impacto da disfunção da barreira cutânea e da ativação imunitária no desenvolvimento da doença. Porém, muitas questões permanecem em aberto: será a fisiopatologia da DA extrínseca diferente da DA intrínseca? Qual o papel do eixo Th17/IL-23 no desenvolvimento da doença? Terá a autoimunidade algum impacto na persistência e gravidade da DA?

A resposta a estas e outras perguntas poderão abrir novos caminhos de investigação e contribuir para o desenvolvimento de armas terapêuticas específicas. Adicionalmente, o perfil de resposta à utilização desses novos fármacos poderá esclarecer melhor o contributo dos distintos mecanismos fisiopatológicos nos vários tipos de DA e consolidar a possível existência de diferentes fenótipos da DA.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Brito HS, Tavares E, Parente J, Aranha J, Silva MJ. Terapêutica biológica no eczema atópico. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2014; 72:86-9.
2. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:1337-43.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-94.

Educação Médica Contínua

4. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1110-8.
5. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:4-13.
6. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1067-70.
7. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:280-91.
8. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9:291-4.
9. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:1344-54.
10. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:320-2.
11. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci.* 2014; 19:542-56.
12. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 12; 387:1109-22.
13. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010; 163:1333-6.
14. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65:911-8.
15. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:2511-4.
16. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res.* 2012; 53:2755-66.
17. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22:850-9.
18. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365:1315-27.
19. Riethmüller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1573-80.
20. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009; 122:1285-94.
21. Vavrova K, Henkes D, Struver K, Sochorová M, Skolová B, Witting MY, et al. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol* 2014; 134:746-53.
22. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011; 242:233-46.
23. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38:441-6.
24. Leung DY. Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:494-5.
25. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:872-7.
26. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:792-9.
27. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015; 172:455-61.
28. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Heede NG, Thyssen JP, et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72:440-8.
29. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:1361-70.
30. Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, et al. Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:827-30.
31. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:242-6.
32. Gruber R, Bornchen C, Rose K, Daubmann A, Volksdorf T, Wladykowski E, et al. Diverse regulation of claudin-1 and claudin-4 in atopic dermatitis. *Am J Pathol.* 2015; 185:2777-89.
33. Ewald DA, Malajian D, Krueger JG, Workman CT, Wang

- T, Tian S, et al. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC Med Genomics*. 2015; 8:60.
34. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 34:82-91.
35. Suárez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:954-64.
36. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004; 113:651-7.
37. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135:324-36.
38. Sehra S, Yao Y, Howell MD, Nguyen ET, Kansas GS, Leung DY, et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol*. 2010; 184:3186-90.
39. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008; 126:332-7.
40. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:150-5.
41. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016; 30:17:E1234.
42. Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, Imokawa G. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: An implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2012; 68:25-35.
43. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, Bin L, Boguniewicz M, Redzic JS, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to down-regulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:2248-58.
44. Son ED, Kim HJ, Kim KH, Bin BH, Bae IH, Lim KM, et al. S100a7 (psoriasin) inhibits human epidermal differentiation by enhanced IL-6 secretion through I κ B/NF- κ B signaling. *Exp Dermatol*. 2016; 25:636-41.
45. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011; 165:492-8.
46. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarsci A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:411-7.
47. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:285-8.
48. Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: Elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:334-9.
49. Kim S, Kim HJ, Yang HS, Kim E, Huh IS, Yang JM. IL-31 serum protein and tissue mRNA levels in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2011; 23:468-73.
50. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1207-11.
51. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, et al. Induction of IL-17p T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*. 2008; 181:4733-41.
52. Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2:371-9.
53. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:361-70.
54. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int*. 2012; 61:3-17.
55. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*. 2006; 203:269-73.
56. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol*. 2008; 9:310-8.
57. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010; 11:289-93.
58. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Folster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and SST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30:1930-8.
59. Kim J, Kim BE, Lee J, Han Y, Jun HY, Kim H, et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:1282-5.
60. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016; 43:1117-45.

Educação Médica Contínua

61. Flohr C, Johansson S, Wahlgren C, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:150-8.
62. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? J Dermatol. 2014; 41:569-76.
63. Cipriani F, Ricci G, Leoni MC, Capra L, Baviera G, Longo G, et al. Autoimmunity in atopic dermatitis: biomarker or simply epiphenomenon? J Dermatol. 2014; 41:569-76.
64. Zeller S, Rhyner C, Meyer N, Schmid-Grendelmeier P, Akdis CA, Cramer R. Exploring the repertoire of IgE binding self-antigens associated with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124:278-85.
65. Natter S, Seiberler S, Hufnagl P, Binder BR, Hirschl AM, Ring J, et al. Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. FASEB J. 1998; 12:1559-69.
66. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116:706-9.
67. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis J Am Acad Dermatol. 2017; 2:274-80.

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Todos estes mecanismos estão implicados na fisiopatologia da dermite atópica (DA) exceto um. Qual?
 - a. Inibição da expressão da filagrina
 - b. Aumento do número de células Th2
 - c. Alteração do microbioma com aumento da colonização por *Pseudomonas aeruginosa*
 - d. Redução dos ácidos gordos de cadeias longas constituintes da camada lipídica
 - e. Aumento do pH da pele
2. Qual a percentagem descrita de doentes com mutação na filagrina?
 - a. < 10%
 - b. 10-30%
 - c. 30-50%
 - d. 10-50%
 - e. > 50%
3. Qual destes é considerado atualmente como o mediador major do prurido na fisiopatologia da DA?
 - a. IL-31
 - b. TSLP
 - c. Histamina
 - d. Eosinófilos
 - e. Células Th2
4. Estão descritas mutações em todos estes constituintes da epiderme exceto um. Qual?
 - a. Filagrina
 - b. Desmossomas
 - c. Claudina-1
 - d. Ceramidas
 - e. Involucrina

Chave: 1 - c; 2 - d; 3 - a; 4 - b.